

INDICAZIONI PER LA GESTIONE DOMICILIARE DEI PAZIENTI CON INFEZIONE DA SARS-CoV-2.**PREMESSA**

Il presente protocollo è stato predisposto nell'ambito delle attività condotte dal Coordinamento regionale delle Malattie Infettive e di SC Politiche del Farmaco di Alisa e ha lo scopo di rendere omogeneo sul territorio regionale la gestione domiciliare dei pazienti con infezione da SARS-CoV-2 contribuendo al perseguimento degli obiettivi di qualità e appropriatezza delle cure.

Lo scopo del documento è fornire indicazioni essenziali agli operatori sanitari coinvolti nella cura dei pazienti con infezione da SARS-CoV-2.

Vista la scarsità delle evidenze scientifiche relative al trattamento domiciliare della malattia da COVID-19 nei pazienti con sintomi lievi/moderati, le indicazioni contenute in questo documento sono da considerarsi come opinioni di esperti che potrebbero essere modificate da nuovi dati derivati dall'esperienza o dalla letteratura.

INTRODUZIONE

La pandemia da SARS-CoV-2 ha causato, dal suo inizio alla data del 4.11.2020, 47.059.867 di casi confermati nel mondo e 1.207.327 decessi. In Europa i casi confermati sono stati 11.564.825 e 290.073 i decessi. In Italia 790.000 i casi con 39.764 decessi. Dal punto di vista epidemiologico nel nostro paese l'infezione si è diffusa con una prima ondata nei mesi di marzo e aprile 2020 e successivamente a partire dal mese di ottobre 2020 è stato poi osservato un nuovo aumento del numero di casi tutt'ora in atto (1).

Dal punto di vista patogenetico è importante ricordare che la malattia da COVID-19 presenta 2 fasi:

1. *Fase virale*, iniziale, in cui la sintomatologia è sostenuta dal danno diretto del virus alle cellule dell'epitelio respiratorio
2. *Fase infiammatoria*, successiva, dovuta ad uno stato iperinflammatorio che diventa preponderante in una parte dei soggetti affetti, dopo circa 7- 10 giorni

REV	Data Emissione	Emesso	Verificato	Approvato
04	10/11/2020	GOFT	S.C. Politiche del Farmaco	A.Li.Sa.

dall'inizio dei sintomi e che può determinare una progressione della malattia polmonare ad *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) ed uno stato ipercoagulativo con conseguente *diffuse intravascular coagulopathy* (DIC) e *pulmonary intravascular coagulopathy* (PIC) (2,3).

I sintomi compatibili con infezione da SARS-CoV-2 sono: febbre (83-99%), tosse (59-82%), affaticamento (44-70%), anoressia (40-84%), dispnea (31-40%), mialgie (11-35%). Sono stati segnalati anche altri sintomi non specifici, come faringodinia, rinite, cefalea, diarrea, nausea e vomito. È stata anche segnalata perdita dell'olfatto (anosmia) o perdita del gusto (ageusia) prima della comparsa dei sintomi respiratori.

Le persone anziane e in particolare i pazienti immunocompromessi possono presentare sintomi atipici come alterazione dello stato di coscienza e del comportamento anche in assenza di febbre.

Mentre la maggior parte delle persone con COVID-19 sviluppa solo una malattia lieve (40%) o moderata (40%), circa il 15% sviluppa una malattia grave che richiede il supporto di ossigeno e il 5% ha una malattia critica con complicazioni come l'insufficienza respiratoria, la sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS), sepsi e shock settico, tromboembolia e/o insufficienza multiorgano (4).

Fattori di rischio per progressione a malattia grave sono: età > 60 anni, ipertensione, malattie cardiovascolari, diabete, malattia polmonare cronica, insufficienza renale cronica, malattia cerebrovascolare, neoplasie, immunocompromissione.

La diagnosi certa si basa sulla rilevazione di SARS-CoV-2 su tampone naso-faringeo con metodica antigenica o molecolare (5).

NB: in caso di primo tampone negativo, ma forte sospetto clinico, è utile effettuare un secondo tampone (possibilmente molecolare). Se anche il secondo tampone risulta negativo, ma persistono sintomi di infezione è necessario prendere in considerazione una diagnosi differenziale basata sulla presentazione clinica.

REV	Data Emissione	Emesso	Verificato	Approvato
04	10/11/2020	GOFT	S.C. Politiche del Farmaco	A.Li.Sa.

**I) GESTIONE DEI CASI CONFERMATI DI INFEZIONE DA SARS-COV-2 IN BASE ALLA PRESENTAZIONE CLINICA (6-8)
A cura del prof. Bassetti e GOFT ***

I.1 Casi asintomatici: riscontro di tampone positivo in assenza di sintomi

- Nessuna terapia

I.2 Sintomi lievi: febbre non superiore a 38°C e/o lieve sintomatologia respiratoria e/o mialgie

- Terapia sintomatica (es: paracetamolo, ibuprofene o acido acetilsalicilico in assenza di controindicazioni).

I.3 Sintomi moderati: febbre persistente > 38.5°C per 96 ore con tosse e con dispnea da sforzo, ma saturazione dell'ossigeno (SpO₂) a riposo in aria ambiente ≥ 93% oppure ≥ 90% in pazienti con patologie polmonari croniche (es: BPCO).

- Terapia sintomatica (es: paracetamolo, ibuprofene o acido acetilsalicilico in assenza di controindicazioni).
- Eparina a basso peso molecolare è raccomandata a dose profilattica (es: enoxaparina 4000 UI/die), a meno che non siano presenti controindicazioni, nei pazienti che oltre all'infezione respiratoria acuta presentino una delle seguenti condizioni:
 - i. età > 60 anni
 - ii. ridotta mobilità
 - iii. presenza di altri fattori di rischio pro-trombotici (es: uso anticoncezionali orali)

NB: qualora il paziente sia già in trattamento con anticoagulanti proseguire la terapia in atto senza associare ulteriore profilassi antitrombotica.

REV	Data Emissione	Emesso	Verificato	Approvato
04	10/11/2020	GOFT	S.C. Politiche del Farmaco	A.Li.Sa.

Durata della terapia almeno 6-14 giorni in base all'evoluzione clinica.

Per ulteriori approfondimenti consultare la scheda in allegato alla presente raccomandazione (**Allegato 1**).

- Antibioticoterapia da valutare caso per caso in base all'impegno polmonare con amoxicillina/clavulanato 1 g ogni 8 ore + azitromicina 500 mg/die per 5 giorni oppure levofloxacina 750 mg/die (1 + ½ cp da 500 mg) oppure moxifloxacina 400 mg/die in monoterapia per 5 giorni
Ulteriori raccomandazioni:
 - i. la terapia antibiotica non va avviata all'esordio dei sintomi, ma in caso di sospetta sovrainfezione batterica (es: ripresa febbrile dopo fase migliorativa, tosse produttiva, modificazione delle caratteristiche dell'espettorato nei pazienti affetti da patologia polmonare cronica);
 - ii. a causa dell'assenza di prove di efficacia (11), azitromicina non è raccomandata nel trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2, al di fuori del trattamento di eventuali sovrapposizioni batteriche;
 - iii. in caso di insufficienza renale i dosaggi degli antibiotici vanno adeguati secondo le indicazioni della scheda tecnica.

- Terapia antinfiammatoria steroidea indicata solamente dopo 5-7 giorni dall'esordio dei sintomi con desametasone 6 mg/die oppure metilprednisolone 32 mg/die oppure prednisone 40 mg/die. Durata della terapia: 5-10 giorni in base all'evoluzione clinica.

Le evidenze scientifiche disponibili non dimostrano beneficio della terapia steroidea sulla sopravvivenza nei pazienti che non necessitano di ossigenoterapia (9). Pertanto evitare la somministrazione nei pazienti che non presentano segni di compromissione respiratoria (12). Per ulteriori approfondimenti consultare la scheda in allegato alla presente raccomandazione (**Allegato 2**).

REV	Data Emissione	Emesso	Verificato	Approvato
04	10/11/2020	GOFT	S.C. Politiche del Farmaco	A.Li.Sa.

I.4 Ulteriori Indicazioni:

- i. I dosaggi indicati sono da riferire a soggetti adulti e adolescenti, dai 12 anni di età e con un peso di almeno 40 kg
- ii. Monitorare l'insorgenza di effetti collaterali (es: iperglicemia, disturbi psichiatrici, infezioni secondarie).
- iii. Non sono raccomandati secondo le più recenti evidenze scientifiche i seguenti trattamenti al di fuori di trial clinici controllati:
 - o Cloroquina/idrossicloroquina
 - o Cloroquina/idrossicloroquina + azitromicina
 - o Lopinavir/ritonavir
 - o Darunavir/ritonavir
 - o Tocilizumab iv
- iv. L'uso dei singoli farmaci citati in questa raccomandazione deve tenere conto delle schede tecniche degli stessi, nonché delle indicazioni riportate nelle *"Schede informative sui farmaci utilizzati per emergenza COVID-19"* presenti nel sito istituzionale di AIFA nella sessione denominata: *"Farmaci utilizzabili per il trattamento della malattia COVID-19"*, il cui elenco è riportato nella bibliografia della presente raccomandazione.
- v. Si ricorda che non vi è alcuna evidenza a supporto della interruzione degli ACE inibitori e dei sartani, che possono quindi continuare ad essere utilizzati dai pazienti con COVID-19 che ne abbiano necessità per il trattamento delle patologie per le quali vi sia un'indicazione approvata e descritta nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e Foglio Illustrativo.

REV	Data Emissione	Emesso	Verificato	Approvato
04	10/11/2020	GOFT	S.C. Politiche del Farmaco	A.Li.Sa.

II) UTILIZZO dell'OSSIGENO**A cura di SC Politiche del Farmaco**

L'ossigeno è un farmaco classificato ai fini della fornitura in A-PHT senza piano terapeutico, con ricetta ripetibile 10 volte in 6 mesi (art. 88 del D.L. 219/06). Per il trattamento domiciliare l'ossigeno gassoso viene prescritto dai MMG/PLS in regime di SSN, nelle confezioni classificate in fascia A¹ e nel quantitativo necessario alla terapia, su modello di ricetta SSR "rossa" cartacea. E' cura del farmacista di comunità rispettare il quantitativo indicato dal medico consegnando il o i contenitori (bombole) disponibili corrispondenti al numero di litri prescritti. In assenza di esenzione della quota fissa è dovuta, a carico dell'assistito, la compartecipazione della spesa di due euro a ricetta indipendentemente dalla quantità di ossigeno terapeutico e dal numero di bombole prescritto sulla ricetta.

In considerazione della necessità di garantirne un rapido accesso da parte degli assistiti, qualora si determini una difficoltà di reperimento di ossigeno gas, Alisa (Nota n 31598 del 06/11/20) ha stabilito l'erogazione di **ossigeno liquido**, a prescindere dalla patologia dell'assistito, anche tramite le farmacie (fino al 6 novembre u.s. la dispensazione di ossigeno liquido era consentita esclusivamente tramite struttura pubblica a seguito di redazione del P.T. da parte di specialisti autorizzati).

In caso di irreperibilità di ossigeno gassoso i MMG/PLS prescrivono in regime di SSN, su modello di ricetta SSR "rossa" cartacea, il farmaco ossigeno liquido nella confezione da "26.520 litri".

Si precisa che gli eventuali presidi medici chirurgici personali (boccalino/ cannule nasali) necessari per il trattamento non sono erogabili a carico del SSR.

Si richiama l'attenzione degli assistiti sulla imprescindibile necessità di restituire prima possibile le bombole vuote per consentire la terapia ad altri pazienti.

Le presenti raccomandazioni saranno implementate con le linee guida che AIFA sta predisponendo.

¹ Le confezioni classificate in C sono esitabili a totale carico del cittadino, mentre quelle classificate in H sono riservate all'ospedale.

REV	Data Emissione	Emesso	Verificato	Approvato
04	10/11/2020	GOFT	S.C. Politiche del Farmaco	A.Li.Sa.

III) CRITERI per OSPEDALIZZAZIONE e per DIMISSIONE**A cura di prof. Bassetti e del gruppo di lavoro di Alisa******III. 1 Pazienti da sottoporre a valutazione per eventuale ospedalizzazione**

I pazienti che presentino una o più tra le caratteristiche cliniche di seguito elencate potranno essere ricoverati in ambito ospedaliero.

In tali pazienti, in attesa di valutazione, è utile l'avvio di terapia come al punto I.3. Inoltre, se possibile avviare ossigenoterapia al domicilio con cannule nasali da 1 a 4 litri/min allo scopo di mantenere SpO₂ > 93% oppure > 90% nei pazienti con patologia polmonare cronica.

- Presenza di ipossiemia moderata (PaO₂ <60 mmHg in aria ambiente o SpO₂ < 90% in aria ambiente)
- Dispnea a riposo o dispnea per sforzi lievi (es. difficoltà nell'eloquio).
- Riduzione della SpO₂ al di sotto del 90% in aria ambiente durante il test del cammino. (1)
- Alterazioni dello stato del sensorio (es. confusione, cambio nel comportamento) e/o altri segni o sintomi di ipo-perfusione e/o ipossia (es. ipotensione, anuria, cianosi, sindrome coronarica acuta)
- Ipotensione (PAS < 90 mmHg)
- Pneumonia Severity index (PSI) (**Allegato 3**) classe IV o classe V (2, 3). Nonostante questa scala di stratificazione del rischio abbia una buona correlazione con la mortalità, va comunque notato che non è stata progettata per valutare la decisione di ricovero ospedaliero e dovrebbe quindi essere utilizzata come strumento complementare alla valutazione clinica del paziente.
- Alterazione dello stato di coscienza

REV	Data Emissione	Emesso	Verificato	Approvato
04	10/11/2020	GOFT	S.C. Politiche del Farmaco	A.Li.Sa.

III.2 Pazienti da sottoporre a valutazione per eventuale dimissione**a. Pazienti dimessi al domicilio con tampone negativo (1 singolo tampone) oppure trascorsi 21 giorni dalla comparsa dei sintomi**

Criteri necessari alla dimissione.

Clinici:

- Apiressia da almeno 48 ore
- Saturazione $\geq 94\%$ ($\geq 90\%$ per i cronici) in aria ambiente da almeno 48 ore o, in alternativa, P/F in aria ambiente >300 da almeno 48 ore
- Atti respiratori <22 a riposo
- Non in ossigenoterapia
- Emodinamicamente stabile
- Autosufficiente nella gestione delle attività quotidiane

b. Pazienti dimessi al domicilio con tampone positivo

Criteri necessari alla dimissione.

Clinici:

- Apiressia da almeno 48 ore
- Saturazione $\geq 94\%$ ($\geq 90\%$ per i cronici) in aria ambiente da almeno 48 ore o, in alternativa, P/F in aria ambiente >300 da almeno 48 ore
- Atti respiratori <22 a riposo
- Non in ossigenoterapia
- Emodinamicamente stabile
- Autosufficiente nella gestione delle attività quotidiane

Strutturali/Sociali:

- Possibilità di isolamento domiciliare.
Abitazione con camera da letto e servizio igienico dedicati per il paziente e separato da quello utilizzato degli altri membri della famiglia (se con tampone negativo o sconosciuto). Tale condizione decade nel caso che tutti i conviventi siano positivi o abbiano superato recentemente l'infezione.
- In caso di impossibilità di isolamento domiciliare invio in struttura recettiva territoriale di accoglienza per pazienti autosufficienti, secondo

REV	Data Emissione	Emesso	Verificato	Approvato
04	10/11/2020	GOFT	S.C. Politiche del Farmaco	A.Li.Sa.

i percorsi individuati a livello regionale (RSA, strutture gestite da protezione civile o similari)

III. 3 Ulteriori Indicazioni

- In tutti i casi di infezione da SARS-CoV-2 sospetta o accertata il paziente deve rispettare il regime di isolamento domiciliare (mantenere mascherina chirurgica, consumare i pasti separatamente, se possibile utilizzare un bagno differente dal resto della famiglia, limitare la permanenza ad una singola stanza della casa senza contaminare altri luoghi).
- I pazienti gestiti al domicilio devono essere informati sui sintomi di aggravamento da riferire tempestivamente al Medico curante (es: dispnea ingravescente, SpO2 < 93% in aria ambiente, cefalea persistente, dolore toracico, confusione, vomito o diarrea incoercibili)
- Monitorare strettamente (es: contatto telefonico 1 volta al giorno) i pazienti con sintomi moderati e/o fattori di rischio per progressione a malattia grave.

REV	Data Emissione	Emesso	Verificato	Approvato
04	10/11/2020	GOFT	S.C. Politiche del Farmaco	A.Li.Sa.

	RACCOMANDAZIONE N.2 INDICAZIONI PER LA GESTIONE DOMICILIARE DI PAZIENTI CON INFEZIONE COVID-19	Pagina 10 di 23
---	---	-----------------

IV) DISPOSITIVI DI PROTEZIONE

A cura di SC Programmazione Sanitaria, Epidemiologia E Prevenzione ALISA***

Come indicato nel documento ISS *“Indicazioni ad interim per un utilizzo razionale delle protezioni per infezione da SARS-COV-2 nelle attività sanitarie e sociosanitarie (assistenza a soggetti affetti da COVID-19) nell’attuale scenario emergenziale SARS-COV-2. Versione del 10 maggio 2020”* si raccomanda l’uso di:

- Filtrante respiratorio KN95/FFP2
- Tute in Tyvek/Camice monouso/grembiule monouso
- Visiera/Occhiali di protezione
- Guanti

L’uso appropriato dei DPI previsti per la gestione del paziente sospetto/confermato COVID19 è in grado di proteggere gli operatori sanitari dalla trasmissione tramite droplets e contatto.

Si sottolinea l’importanza di aerare l’ambiente durante e dopo l’interazione col paziente e si raccomanda una accurata igiene delle mani.

REV	Data Emissione	Emesso	Verificato	Approvato
04	10/11/2020	GOFT	S.C. Politiche del Farmaco	A.Li.Sa.

V) PROGETTO GESTIONE e MONITORAGGIO DOMICILIARE PAZIENTE COVID-19 positivo.

Il Progetto sperimentale ha l'obiettivo di assicurare una efficace e precoce presa in carico dei pazienti al domicilio ed assicurare cure di elevato standard di cura grazie alla presa in carico congiunta da parte di medici di medicina generale e infettivologi. Nella fase pilota Regione Liguria mette a disposizione dei MMG della ASL3, sulla piattaforma Poliss, un apposito modulo dedicato all'inquadramento ed al monitoraggio del paziente COVID-19 a domicilio. Le informazioni inserite sono visibili anche alla Clinica di Malattie Infettive, inizialmente, del Policlinico S. Martino (Prof. Matteo Bassetti) per le opportune valutazioni e la condivisione del percorso terapeutico del paziente segnalato. E' inoltre condivisa una linea di comunicazione diretta tra MMG e Specialista Infettivologo. Di seguito vengono riportati gli screenshot delle maschere del programma Poliss relativamente a: anamnesi, Diario dell'Assistito e piattaforma di richiesta e riscontro delle consulenze da parte degli infettivologi.

MODALITÀ PRELIEVO:	DRIVE-THROUGH	AUTOMUNITO <input checked="" type="checkbox"/>	PATENTE <input checked="" type="checkbox"/>
DESTINATARIO:	CENTRALE OPERATIVA DIP. PREVENZIONE		
REFERENTE:			
INDAGINE EPIDEMIOLOGICA			
Indagine svolta da :	<input type="text"/>		
REFERENTE:	<input type="text"/>		
DATA INIZIO INDAGINE (GG/MM/AAAA):	<input type="text"/>	CODICE SBLOCCO APP IMMUNI:	<input type="text"/>
DATA SBLOCCO APP IMMUNI DEL SOGGETTO POSITIVO (GG/MM/AAAA):	<input type="text"/>	ESTERO NEGLI ULTIMI 14 GIORNI	<input type="radio"/> NO <input type="radio"/> SÌ STATO ESTERO <input type="text"/>
HA UTILIZZATO LA MASCHERINA E MANTENUTO IL DISTANZIAMENTO?	<input type="radio"/> NO <input type="radio"/> SÌ		
VIVE IN RSA	<input type="checkbox"/>	NEOPLASIA	<input checked="" type="checkbox"/>
MALATTIA EPATICA	<input checked="" type="checkbox"/>	INSUFFICIENZA CARDIACA	<input checked="" type="checkbox"/>
MALATTIA CEREBROVASCOLARE CRONICA	<input type="checkbox"/>	OBESITA'	<input type="checkbox"/>
BPCO	<input type="checkbox"/>	INSUFFICIENZA RENALE	<input type="checkbox"/>
FOCOLAIO	<input type="text"/>		
MOTIVO INDAGINE	<input type="text"/>		
TIPO CONTATTO	<input type="text"/>		
LUOGO CONTATTO	<input type="text"/>		
NOTE:	<input type="text"/>		

REV	Data Emissione	Emesso	Verificato	Approvato
04	10/11/2020	GOFT	S.C. Politiche del Farmaco	A.Li.Sa.

Diario dell'assistito				
Inserimento nuova rilevazione				
Data rilevazione:	<input type="text" value="10/11/2020"/>			
Terapia aggiornata:	<input type="text" value="TERAPIA AGGIORNATA ALL' 8 NOVEMBRE"/>			
Alterazioni coscienza:	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Si			
Frequenza respiratoria minuto:	<input type="text"/>	Sistolica:	<input type="text"/>	Temperatura:
SpO2 dopo walking test:	<input type="text"/>	SpO2:	<input type="text"/>	Glicemia:
<input type="button" value="Inserisci"/>				
Rilevazione n° 2 del 08/11/2020				
descrizione terapia / note: TERAPIA AGGIORNATA ALL' 8 NOVEMBRE				
Operatore: DEMO SPD				
Alterazioni coscienza: no				
Frequenza respiratoria minuto:	30	Sistolica:	Temperatura:	38,8
SpO2 walk:		SpO2:	Glicemia:	
Richiesta consulenza relativa alla rilevazione n° 2				
Destinatario della richiesta:	<input type="text"/>			
Data richiesta:	<input type="text" value="10/11/2020"/>			
Questio:	<input type="text"/>			
Telefono richiedente:	<input type="text" value="123 456 7890"/>			
E-mail richiedente per risposta:	<input type="text" value="r.riggi@liguriadigitale.it"/>			
<input type="button" value="Invia richiesta"/>				

REV	Data Emissione	Emesso	Verificato	Approvato
04	10/11/2020	GOFT	S.C. Politiche del Farmaco	A.Li.Sa.

Non sono stati trovati tamponi

 Richiesta di consulenza per Anni: 57 - Data primo tampone positivo: Non disponibile - Data esordio dei sintomi: Data non disponibile
Richiesta di DEMO SPD del 09/11/2020[Quesito](#) [Dati anagrafici](#) [Parametri vitali](#) [Segnalazioni](#) [Tamponi](#)

Email medico curante: r.riggi@liguriadigitale.it - Telefono medico curante: 123 456 7890

Testo della richiesta:

Testo del quesito

Risposta:

REY	Data Emissione	Emesso	Verificato	Approvato
04	10/11/2020	GOFT	S.C. Politiche del Farmaco	A.Li.Sa.

*** Gruppo di lavoro Operativo per il coordinamento della Terapia Farmacologica COVID-19 (GOFT)
(Delibera A.Li.Sa. n.124 del 03.04.2020)**

COMPONENTI	AFFILIAZIONE
Dott.ssa Barbara Rebesco Direttore S.C. Politiche del Farmaco con funzioni di coordinamento	A.Li.Sa.
Dott. Lorenzo Bistolfi Direttore S.C. Cure Primarie funzioni distrettuali	A.Li.Sa.
Ing. Gabriella Paoli Direttore della S.C. Processi Ospedalieri e dell'assistenza specialistica	A.Li.Sa.
Prof. Matteo Bassetti Direttore U.O.C. Malattie Infettive	Policlinico IRCCS San Martino
Dott. Lorenzo Sampietro Direttore Sociosanitario	ASL3
Dott. Andrea Stimamiglio Rappresentante MMG	FIMMGE
Dott. Marco Bessero Direttore f.f. S.C. Servizio Farmaceutico Rappresentante Farmacisti AA.SS.LL.	ASL2 - C.U.
Dott. ssa Sabrina Beltramini Direttore f.f. U.O.C Farmacia Ospedaliera Rappresentante Farmacisti Ospedalieri	Policlinico IRCCS San Martino
Dott. Maria Susanna Rivetti Farmacista con funzione di segreteria tecnica	A.Li.Sa.

REV	Data Emissione	Emesso	Verificato	Approvato
04	10/11/2020	GOFT	S.C. Politiche del Farmaco	A.Li.Sa.

**** Gruppo di lavoro Alisa per protocollo criteri accessi ricoveri ospedalieri e dimissioni (nota Alisa 30629 del 30/10/2020)**

COMPONENTI	AFFILIAZIONE
Dott. Matteo Bassetti Direttore U.O.C. Malattie Infettive	Policlinico IRCCS San Martino
Dott.ssa Chiara Paganino S.C. Programmazione sanitaria, Epidemiologia e Prevenzione	A.Li.Sa.
Dott. Angelo Gratarola Direttore U.O. Anestesia e Rianimazione	Policlinico IRCCS San Martino
Dott.ssa Stefania Artioli Direttore S.C. Malattie Infettive Asl5	ASL5
Dott. Stefano Ferlito Direttore S.C. Medicina d'urgenza	ASL1
Dott. Gaddo Flego Direttore Sanitario Evangelico	Ospedale Evangelico Internazionale
Dott. Giovanni Cenderello Direttore S.C. Malattie Infettive Asl1	ASL1
Dott.ssa Marta Caltabellotta Direttore Sanitario Asl3	ASL3

***** SC Programmazione sanitaria, Epidemiologia e Prevenzione**

Nome	Affiliazione
Dott. Filippo Ansaldi	Direttore S.C. Programmazione sanitaria, Epidemiologia e Prevenzione ALISA
Dott. Federico Tassinari	SC Programmazione sanitaria, Epidemiologia e Prevenzione ALISA Estensore raccomandazioni

REV	Data Emissione	Emesso	Verificato	Approvato
04	10/11/2020	GOFT	S.C. Politiche del Farmaco	A.Li.Sa.

VI) BIBLIOGRAFIA

1. <http://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioContenutiNuovoCoronavirus>.
2. Hui Li, Liang Liu, Dingyu Zhang, Jiuyang Xu, Huaping Dai, Nan Tang, Xiao Su, Bin Cao. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *The Lancet*. April 17, 2020. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30920-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30920-X)
3. Hasan K. Siddiqi MD, MSCR , Mandeep R. Mehra MD, MSc , COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal, *Journal of Heart and Lung Transplantation* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012>
4. Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. Vital surveillances: the epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) – China. *China CDC Weekly*. 2020;2(8):113-22.
5. Test di laboratorio per SARS-CoV-2 e loro uso in sanità pubblica. Ministero della Salute. 23.10.2020
6. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed 29.10.2020.
7. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. V 3.3.0. 25.09.2020
8. Clinical management of COVID-19. WHO interim guidance. 27.05.2020
9. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19: Preliminary report. *N Engl J Med*. PMID: 32678530. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436
10. Mantha S, Tripuraneni SL, Roizen MF, Fleisher LA. Proposed Modifications in the 6-Minute Walk Test for Potential Application in Patients With Mild COVID-19: A Step to Optimize Triage Guidelines. *Anesth Analg*. 2020;131(2):398-402.
11. Scheda AIFA Azitromicina:
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/azitromicina_05.05.2020.pdf/272d910e-1f59-d69c-28f0-805f096ae4d3

REV	Data Emissione	Emesso	Verificato	Approvato
04	10/11/2020	GOFT	S.C. Politiche del Farmaco	A.Li.Sa.

12. Scheda AIFA Corticosteroidi:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/Corticosteroidi_06.10.2020.pdf/075c9302-895c-4d7e-11bc-0e2319082ffc

VII) ALLEGATI

Allegato 1 - INDICAZIONI sul CORRETTO UTILIZZO delle EPARINE A BASSO PESO MOLECOLARE nei pazienti adulti con COVID-19

Allegato 2 - INDICAZIONI sul CORRETTO UTILIZZO dei CORTICOSTEROIDI nei pazienti adulti con COVID-19

Allegato 3 – PNEUMONIA SEVERITY INDEX (PSI)

REV	Data Emissione	Emesso	Verificato	Approvato
04	10/11/2020	GOFT	S.C. Politiche del Farmaco	A.Li.Sa.

INDICAZIONI PER LA GESTIONE DOMICILIARE DI PAZIENTI CON INFEZIONE COVID-19
Allegato 1
INDICAZIONI sul CORRETTO UTILIZZO delle EPARINE A BASSO PESO MOLECOLARE nei pazienti adulti con COVID-19

Inquadramento	Le eparine a basso peso molecolare (EBPM) sono glicosaminoglicani ottenuti per frazionamento dell'eparina. Sono utilizzate nella profilassi del tromboembolismo venoso post chirurgico e del tromboembolismo venoso in pazienti NON chirurgici affetti da una patologia acuta (come ad esempio insufficienza cardiaca acuta, insufficienza respiratoria, infezioni gravi o malattie reumatiche) e mobilità ridotta ad aumentato rischio di trombo embolismo venoso. Sono inoltre utilizzate nel trattamento della trombosi venosa profonda e dell'embolia polmonare e della sindrome coronarica acuta.
Indirizzo terapeutico	<p>Solo Enoxaparina ha l'indicazione nella profilassi del tromboembolismo venoso dei pazienti non chirurgici; la dose raccomandata in RCP è di 40 mg (4.000 U) al giorno sc per almeno 6-14 giorni.</p> <p>Le EBPM si collocano:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nella fase iniziale della malattia quando è presente una polmonite e si determina una ipomobilità del paziente con allettamento. In questa fase l'EBPM dovrà essere utilizzata a dose profilattica allo scopo di prevenire il tromboembolismo venoso. - nella fase più avanzata, in pazienti ricoverati per contenere i fenomeni trombotici a partenza dal circolo polmonare come conseguenza dell'iperinfiammazione. <p>In tale caso le EBPM dovranno essere utilizzate a dosi terapeutiche.</p> <p>L'uso delle eparine a basso peso molecolare nella profilassi degli eventi trombo-embolici nel paziente medico con infezione respiratoria acuta e ridotta mobilità è raccomandato dalle principali linee guida e deve continuare per l'intero periodo dell'immobilità.</p> <p>L'enoxaparina è indicata per tale uso clinico alla dose di 40mg/die (4.000UI).</p> <p>L'uso delle EBPM nei casi gravi di CoVID-19 (definiti nello studio per la presenza di almeno una delle seguenti caratteristiche: FR >30 respiri/min; SpO2<93% a riposo; PaO2/FiO2 <300 mmHg) può essere considerato nei pazienti che presentano livelli di D-dimero molto superiori alla norma (4-6 volte) e/o un punteggio dello score SIC > 4.</p> <p>Poiché tale indicazione si basa su evidenze molto preliminari, essa può essere considerata solo dopo un'attenta valutazione caso per caso.</p> <p>È importante inoltre considerare che, da uno studio retrospettivo, emerge che nei pazienti che non mostrano pari livelli di attivazione della coagulazione, la somministrazione di eparina non apporta benefici, ma potrebbe anche indurre un peggioramento. L'effetto negativo è particolarmente evidente nei pazienti che mostrano livelli di D-dimero nei limiti della norma.</p>
Dosaggio consigliato	Nelle fasi più avanzate della malattia il dosaggio di Enoxaparina utilizzato in Cina è stato di 40-60 mg al giorno, ma considerata la maggior sensibilità riscontrata nella popolazione asiatica, nei pazienti Europei la dose potrebbe avvicinarsi a quelle utilizzate a scopo terapeutico (80-100 mg al giorno corrispondenti a 8.000-10.000 UI/die), ma questa assunzione non è stata verificata in studi clinici.
Modalità di prescrizione	Le EBPM non sono soggette a limitazioni della prescrizione negli usi autorizzati.
Avvertenze	<p>Tra gli eventi avversi comuni a tutte le EBPM: emorragia, trombocitopenia, trombocitosi, reazione allergica, cefalea, aumento degli enzimi epatici, orticaria, prurito, eritema, ematomi, dolore o altre reazioni nel sito di iniezione.</p> <p>Per una disamina completa si rimanda alle rispettive schede tecniche.</p>
Principali interazioni	Non sono descritte significative interazioni con farmaci utilizzati in sperimentazione nella CoVID-19.

REV	Data Emissione	Emesso	Verificato	Approvato
04	10/11/2020	GOFT	S.C. Politiche del Farmaco	A.Li.Sa.

INDICAZIONI PER LA GESTIONE DOMICILIARE DI PAZIENTI CON INFEZIONE COVID-19

	<p>Non è raccomandato l'uso concomitante di altri farmaci anticoagulanti ed è raccomandata cautela nell'uso di farmaci antiaggreganti.</p> <p>Per approfondimenti sulle interazioni consultare il sito:https://www.covid19-druginteractions.org</p>
Altre informazioni	<p>Per ulteriori informazioni consultare la scheda AIFA: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/Eparine_Basso_Peso_Molecolare_11.04.2020.pdf/e30686fb-3f5e-32c9-7c5c-951cc40872f7</p>
Bibliografia	<p>-Enoxaparina RCP: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_008055_029111_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1i3</p> <p>-Hasan K et Al. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal Journal Pre-proof o appear in: Journal of Heart and Lung Transplantation https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498(20)31473-X/pdf</p> <p>-McGonagle D et AL. Interleukin-6 use in COVID-19 pneumonia related macrophage activation syndrome Autoimmunity Reviews Available online 3 April 2020, 102537 In Press, Journal Pre-proof https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1568997220300926</p> <p>-Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal Coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost. 2020</p> <p>-Iba T, et Al. BMJ Open 2017;7:e017046. doi:10.1136/bmjopen-2017-01704 New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5623518/pdf/bmjopen-2017-017046.pdf https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jth.14768</p> <p>-Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. J Thromb Haemost. 2020 Mar 27. doi: 10.1111/jth.14817.</p> <p>-Liverpool drug Interaction group – Interaction with experimental COVID-19 Therapies</p>

REV	Data Emissione	Emesso	Verificato	Approvato
04	10/11/2020	GOFT	S.C. Politiche del Farmaco	A.Li.Sa.

INDICAZIONI PER LA GESTIONE DOMICILIARE DI PAZIENTI CON INFEZIONE COVID-19
Allegato 2
INDICAZIONI sul CORRETTO UTILIZZO dei CORTICOSTEROIDI nei pazienti adulti con COVID-19

Inquadramento	<p>I corticosteroidi sono medicinali di sintesi che imitano l'azione di ormoni naturali; hanno proprietà antinfiammatorie e regolano l'attività di metabolismo e sistema immunitario. Sono ampiamente usati nella pratica clinica corrente ad esempio in caso di infiammazione cronica, reazioni allergiche e malattie autoimmuni.</p> <p>Il loro ruolo nel trattamento di infezioni gravi di origine batterica o virale è sempre stato controverso in letteratura.</p>
Evidenze di efficacia nel COVID-19	<p>Complessivamente le evidenze analizzate riportano un effetto protettivo dell'utilizzo dei corticosteroidi in termini di mortalità nei soggetti con patologia grave da COVID-19 in supplementazione di ossigeno, con e senza ventilazione meccanica. Sebbene i risultati più significativi siano stati ottenuti con il desametasone, in termini numerici il beneficio clinico è evidente anche con altre molecole, suggerendo un effetto complessivo di classe.</p>
Indirizzo terapeutico	<p>L'uso dei corticosteroidi è raccomandato nei soggetti ospedalizzati con malattia COVID-19 grave che necessitano di supplementazione di ossigeno, in presenza o meno di ventilazione meccanica (invasiva o non invasiva).</p> <p>Sulla base delle attuali conoscenze, nella popolazione suddetta l'uso dei corticosteroidi dovrebbe essere considerato uno standard di cura in quanto è l'unico trattamento che ha dimostrato un beneficio in termini di riduzione della mortalità.</p> <p>Per quanto riguarda la tipologia di corticosteroide, sebbene le evidenze più robuste siano state ottenute con il desametasone, è ipotizzabile un effetto di classe.</p>
Dosaggio consigliato	<p>Come da indicazione del CHMP, per il desametasone il dosaggio raccomandato negli adulti e negli adolescenti è di 6 mg una volta al giorno per un massimo di 10 giorni. Il desametasone può essere assunto per via orale o somministrato tramite iniezione o infusione (flebo) in vena.</p> <p>Eventuali altri corticosteroidi dovrebbero essere utilizzati a dosaggi equivalenti, in particolare, le linee-guida IDSA e l'AR-CHMP suggeriscono:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metilprednisolone 32 mg • prednisone: 40 mg • idrocortisone: 160 mg
Modalità di prescrizione	<p>I corticosteroidi non sono soggetti a limitazioni della prescrizione negli usi autorizzati.</p>
Avvertenze	<p>La decisione dell'inizio della terapia con corticosteroidi deve essere basata su un'attenta valutazione del profilo beneficio/rischio nei singoli soggetti, prevedendo un accurato monitoraggio degli eventuali eventi avversi.</p> <p>In generale i corticosteroidi devono essere usati con cautela in presenza di: colite ulcerosa aspecifica con pericolo di perforazione; ascessi o altre infezioni piogeniche; diverticolite; anastomosi intestinali recenti; ulcera peptica in atto o latente; insufficienza renale; ipertensione; osteoporosi; miastenia grave, glaucoma.</p> <p>Per una disamina completa si rimanda alle rispettive schede tecniche.</p>
Principali interazioni	<p>Desametasone è un moderato induttore del citocromo CYP 3A4. La somministrazione concomitante con altri farmaci metabolizzati da CYP3A4 può aumentarne la clearance, con conseguente diminuzione delle concentrazioni plasmatiche.</p> <p>Si ricorda che la somministrazione concomitante di remdesivir e corticosteroidi non è stata formalmente studiata.</p> <p>Per una disamina completa si rimanda alle rispettive schede tecniche.</p> <p>Per approfondimenti sulle interazioni consultare il sito: https://www.covid19-druginteraction.org</p>

REV	Data Emissione	Emesso	Verificato	Approvato
04	10/11/2020	GOFT	S.C. Politiche del Farmaco	A.Li.Sa.

INDICAZIONI PER LA GESTIONE DOMICILIARE DI PAZIENTI CON INFEZIONE COVID-19

Altre informazioni	Per ulteriori informazioni consultare la scheda AIFA: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/Corticosteroidi_06.10.2020.pdf/075c9302-895c-4d7e-11bc-0e2319082ffc
Bibliografia	<ul style="list-style-type: none"> – Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, et al; CRICS-TRIGGERSEP Network. Hydrocortisone plus fludrocortisone for adults with septic shock. <i>N Engl J Med.</i> 2018;378(9):809-818. doi:10.1056/NEJMoa1705716. – COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/ –Dequin PF, Heming N, Meziani F, et al. Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial [published online ahead of print, 2020 Sep 2]. <i>JAMA.</i> 2020;10.1001/jama.2020.16761. doi:10.1001/jama.2020.16761 –EMA endorses use of dexamethasone in COVID-19 patients on oxygen or mechanical ventilation. https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-endorses-use-dexamethasone-covid-19-patients-oxygen-mechanical-ventilation –Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, et al. Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With COVID-19 (Metcovid): A Randomised, Double-Blind, Phase IIb, Placebo-Controlled Trial [published online ahead of print, 2020 Aug 12]. <i>Clin Infect Dis.</i> 2020;ciaa1177. doi:10.1093/cid/ciaa1177. –Lennox JL. Methylprednisolone for COVID-19: Was Benjamin Rush prescient? [published online ahead of print, 2020 Aug 26]. <i>Clin Infect Dis.</i> 2020;ciaa1262. doi:10.1093/cid/ciaa1262 –Prescott HC, Rice TW. Corticosteroids in COVID-19 ARDS: Evidence and Hope During the Pandemic [published online ahead of print, 2020 Sep 2]. <i>JAMA.</i> 2020;10.1001/jama.2020.16747. doi:10.1001/jama.2020.16747. –RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report [published online ahead of print, 2020 Jul 17]. <i>N Engl J Med.</i> 2020;NEJMoa2021436. doi:10.1056/NEJMoa2021436. –Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial [published online ahead of print, 2020 Sep 2]. <i>JAMA.</i> 2020;10.1001/jama.2020.17021. doi:10.1001/jama.2020.17021. –Sterne JAC, Diaz J, Villar J, et al. Corticosteroidtherapy for critically ill patients with COVID-19: A structured summary of a study protocol for a prospective meta-analysis of randomized trials. <i>Trials.</i> 2020;21(1):734. Published 2020 Aug 24. doi:10.1186/s13063-020-04641-3 – Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, et al; ADRENAL Trial Investigators and the Australian–New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Adjunctive glucocorticoid therapy in patients with septic shock. <i>N Engl J Med.</i> 2018;378(9):797-808. doi:10.1056/NEJMoa1705835. –Villar J, Ferrando C, Martínez D, et al; Dexamethasone in ARDS Network. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. <i>Lancet Respir Med.</i> 2020;8(3):267-276. doi:10.1016/S2213-2600(19)30417-5. –WHO Living Guidance. Corticosteroids for COVID-19. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1 –WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis [published online ahead of print, 2020 Sep 2]. <i>JAMA.</i> 2020;10.1001/jama.2020.17023. doi:10.1001/jama.2020.17023 –Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators, Angus DC, Derde L, et al. Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial [published online ahead of print, 2020 Sep 2]. <i>JAMA.</i> 2020;10.1001/jama.2020.17022. doi:10.1001/jama.2020.17022.

REV	Data Emissione	Emesso	Verificato	Approvato
04	10/11/2020	GOFT	S.C. Politiche del Farmaco	A.Li.Sa.

Allegato 3

PNEUMONIA SEVERITY INDEX (PSI)

Fattore demografici	
Età	
Uomini	Età (anni)
Donne	Età (anni) - 10
Vivere in una residenza sanitaria assistita	+ 10
Malattia coesistente	
Neoplasia	+ 30
Malattia epatica	+ 20
Insufficienza cardiaca	+ 10
Malattia cerebrovascolare	+ 10
Insufficienza renale cronica	+ 10
Esame obiettivo	
Alterazione del livello di coscienza	+ 20
Frequenza respiratoria > 30 bpm	+ 20
Pressione sistolica <90 mmHg	+ 20
Temperatura <35 ° C o > 40 ° C	+ 15
Frequenza cardiaca > 125 bpm	+ 10
Dati di laboratorio o radiologici	
PH arterioso <7,35	+ 30
Urea > 50 mg / dl	+ 20
Na <130 mg / dl	+ 20
Glicemia > 250 mg / dl	+ 10
Ematocrito <30%	+ 10
pO2 <60 o saturazione <90%	+ 10
Versamento pleurico	+ 10

REV	Data Emissione	Emesso	Verificato	Approvato
04	10/11/2020	GOFT	S.C. Politiche del Farmaco	A.Li.Sa.

Mortalità in funzione della classe di appartenenza (3):

Classe I:

<70 punti (mortalità stimata: 0,1%) – Trattamento domiciliare

Classe II:

70 punti (mortalità stimata: 2,0%) – Trattamento domiciliare

Classe III:

71-90 punti (mortalità stimata: 4,4 %) – Trattamento domiciliare; nei casi clinicamente dubbi considerare un rapporto Neutrofili assoluti/ linfociti assoluti > 2.8 o valori di proteina C-reattiva >26 mg/L come elementi prognostici negativi che possano suggerire la necessità di un periodo di osservazione in PS di 48/72h (4).

Classe IV:

91-130 punti (mortalità stimata: 28,0%) – Ricovero ospedaliero

Classe V :

>130 punti (mortalità stimata: 65,5%) – Ricovero ospedaliero

REV	Data Emissione	Emesso	Verificato	Approvato
04	10/11/2020	GOFT	S.C. Politiche del Farmaco	A.Li.Sa.

